

## KLINISCHE BIJDRAGE

# Eosinofiele gastro-enteritis in de differentiaaldiagnostiek bij persisterende gastro-intestinale symptomen

## Casuïstiek en literatuuroverzicht

W. VAN MOERKERCKE<sup>1, 4</sup>, D. DE WULF<sup>2</sup>, G. DEBOEVER<sup>3</sup>

### Samenvatting

Eosinofiele gastro-enteritis is een zeldzame aandoening, waarbij de eosinofiele granulocyten van de gastro-intestinale tractus een centrale rol spelen in de pathogenese en pathofysiologie. Activatie van de eosinofiele granulocyten leidt tot degranulatie van de eosinofiele granuli, waarbij toxische proteïnen vrijkomen die leiden tot weefselbeschadiging. Er is een associatie met voedselallergie en atopie.

Het niet-specifieke klachtenpatroon zorgt vaak voor een laattijdige diagnose. Het belang van het nemen van (multipel) bipten bij persisterende gastro-intestinale klachten wordt benadrukt, waarbij weefseleosinofilie bij histopathologisch onderzoek de standaard vormt bij het stellen van deze diagnose.

Meestal treedt onder behandeling met systemische corticosteroïden verbetering op.

### Inleiding

Atypische gastro-intestinale klachten komen vaak voor en zijn niet altijd banaal. In deze bespreking werden twee ziektegeschiedenissen voorgesteld, waarbij uiteindelijk een diagnose van eosinofiele gastro-enteritis (EGE) wordt gesteld.

EGE is een zeldzame – vermoedelijk onderschatte – en heterogene pathologie die door Kaijser voor de eerste maal in 1937 werd beschreven (1-3). De kenmerken ervan werden voor het eerst door Talley et al. beschreven (4). Deze zijn: een perifere eosinofilie (die tot bij twee derde van de patiënten teruggevonden wordt), eosinofiele infiltraten in de gastro-intestinale tractus (op verschillende niveaus) en de aanwezigheid van gastro-intestinale symptomen met voornamelijk abdominale pijn, nausea, braken en diarree. Klein et al. beschreven in 1970 drie ziektepatronen volgens het histopathologisch niveau van murale aantasting, namelijk het mucosale, het musculaire en het serosale patroon (5).

### Ziektegeschiedenis

*Patiënt A*, een 30-jarige man, consulteerde wegens dyspepsie, nausea en braken, echter zonder diarree. Deze klachten traden volgens de patiënt voornamelijk op na het eten van eieren. In de *medische voorgeschiedenis* is sprake van astmatiforme klachten en angio-oedeem op garnalen.

*Het klinisch onderzoek* was normaal. *Biochemisch onderzoek* toonde een leukocytose van 4.200/µl (ref.: 4.000-10.000), waarvan 16% eosinofiele granulocyten (ref.: 0-5). Het IgE bedroeg 561 E/ml (ref.: 0-90). In het fecesmonster konden geen parasieten aangetoond worden.

Tijdens *gastroduodenoscopie* werd een afteuze gastritis vastgesteld. *Pathologisch-anatomisch onderzoek* objectiveerde een dichte ontstekingsinfiltraat in de lamina propria met forse opmenging van eosinofiele granulocyten, suggestief voor een eosinofiele gastritis. De *Helicobacter pylori*-status bleek negatief. Het totale aantal eosinofielen en het IgE bleven meermaals fors verhoogd. Nieuw fecesonderzoek voor parasieten alsook serologisch onderzoek voor *Ascaris*, *Echinococcus*, *Fasciola*, *Toxocara* en *Strongyloides* bleken negatief. Controlegastroduodenoscopie na 1 week toonde een toename van het aantal antrale nodulaire letsels. In het duodenum werd een diepere erosie gevonden en bij ileocoloscopie werden macroscopische nodulariteiten vastgesteld in het ileum en het caecum. De rest van het colon kwam macroscopisch normaal voor. Pathologisch-anatomisch onderzoek van de bipten toonde dichte eosinofiele ontstekingsinfiltraten in de maag en het duodenum, maar niet in het ileum en het colon. Differentiaaldiagnostisch werd een systeemmastocytose uitgesloten (normaal tryptasegehalte, normale botboorbiopsie en beenmergpunctie).

Op basis van de diagnose van idiopathische eosinofiele gastro-enteritis werd een behandeling met corticosteroïden ingesteld (Medrol®16 mg/d gedurende 4 weken). Na 1 maand behandeling was de patiënt globaal beter, maar dyspepsie bleef aanwezig. Bloedonderzoek toonde een steroïdgeïnduceerde leukocytose (12.370/µl) met normalisatie van

<sup>1</sup> Dienst IG maag- en darmziekten, UZ Leuven campus Gasthuisberg.

<sup>2</sup> Dienst Gastro-enterologie, H.-Hartziekenhuis, Roeselare.

<sup>3</sup> Dienst Gastro-enterologie, AZ Damiaan, Oostende.

<sup>4</sup> Correspondentieadres: dr. Wouter Van Moerkercke, Kapucijnenvoer 51 bus 3, 3000 Leuven; e-mail: wouter.vanmoerkercke@scarlet.be

de eosinofilie (1,5%) alsook een blijvend verhoogd IgE (654 kU/l) met een positieve radioallergosorbenttest (RAST) voor eiwit. De steroïden werden afgebouwd naar 4 mg/d. Drie maanden later vertoonde patiënt opnieuw toenemende klachten. De eosinofilie was verhoogd tot 15,1%. De gastroduodenoscopie biopen toonden een gestegen aantal eosinofiele granulocyten in de maag en het duodenum. De klacht van braken kwam minder naar voren, maar de patiënt wees dit toe aan strenge dieetbeperkingen. Verdere diagnostische en therapeutische opstelling door de dienst Allergologie leidde tot een werkhypothese van een onderliggende sensibilisatie aan verschillende voedingsmiddelen. RAST waren positief voor granenmengsel (vnl. tarwe, rogge, haver en gerst), eigeel en -wit, runds-, varkens-, kippen- en kalkoenvlees. Een eliminatiedieet werd opgestart zonder ei en bovenvermelde vleesproducten. Daarna werd natriumchromoglycaat (DSCG) toegevoegd (3 × 800 mg/d), waarna klinische en biochemische resolutie optrad na een tweetal weken. De verdere follow-up leert dat de patiënt nog enkele keren werd opgenomen, telkenmale in associatie met een afbouw van de corticosteroïden of het minder stipt volgen van het eliminatiedieet. Bij een laatste opstoot werd uiteindelijk azathioprine (Imuran®) toegevoegd.

*Patiënt B*, 21 jaar oud, raadpleegde wegens epigastrische pijn sinds 1 maand met intermitterend braken en diarree zonder bloed- of slijmbijmenging. Na een behandeling met omeprazol en paracetamol een week voor opname trad aanvankelijk een verbetering van de klachten op. Een 4-tal dagen later nam de epigastrische pijn progressief toe, met een koliekachtig karakter, vooral 's nachts.

Een eerste gastroduodenoscopie toonde gastritis en duodenitis. *Bloedonderzoek* bracht een leukocytose van 16.630/μl (ref.: 3.700-9.500) met een eosinofilie van 29,1% (ref.: 1,0-7,0) en een IgE-gehalte van 1.280 kU/l (ref.: < 120 kU/l). De perifere eosinofilie steeg verder tot 49,6%. Bij klinisch onderzoek bij opname waren er diffuse urticaria aanwezig. Het fecesonderzoek was negatief voor parasieten. De biopen genomen controlegastroduodenoscopie toonden een duidelijke toename van de hoeveelheid eosinofiele granulocyten in het duodenum, maar niet in de maag. Bij ileocoloscopie werden in het terminale ileum nodulariteiten vastgesteld. Biopten van het terminale ileum en het colon toonden een dens eosinofiel ontstekingsinfiltraat in het ileum en een lichte toename van het aantal eosinofiele granulocyten in het colon.

Bij onderzoek van een botboorbiopsie en beenmerg werd een mergeosinofilie van 55% vastgesteld (ref.: 2-5%). Röntgenologisch onderzoek van de dunne darmtransit met barium toonde een nodulair versterkt mucosapatroon, zowel in het terminale ileum als in de jejunale lussen. Computertomografisch onderzoek van het abdomen kon geen andere organische letsels aanbrengen.

Op basis van de bovenstaande bevindingen werd de diagnose van idiopathische EGE gesteld en gestart met corticosteroïden (Medrol® 32 mg/d gedurende 3 dagen, daarna verder in een afbouwschema). Gedacht werd aan een allergische reactie op een op dat ogenblik onbekend agens. Cytogenetische afwijkingen werden niet geobserveerd. Verder follow-up via de huisarts bleef negatief.

## Bespreking

### Voorkomen

Eosinofiele gastro-enteritis (EGE) komt zelden voor met een incidentie van ongeveer 1/100.000, maar dat is waarschijnlijk een onderschatting aangezien de ziekte dikwijls laatstijdig of zelfs niet gediagnosticeerd wordt (3,4).

Er is een bimodale leeftijdsdistributie, met een piek in het 2e en 6e levensdecennium en een man/vrouw-verhouding van 3/2 (6). Een enkele keer wordt een geval van familiale (autosomaal dominant overgeërfd) EGE beschreven (7).

Er is een associatie met voedselallergieën en -intolerantie. Vaak wordt een atopische constitutie teruggevonden en bij 40-70% (1, 3-4, 8) is er een persoonlijk en familiaal verhaal van allergieën (astma - eczeem - hooikoorts). Het aantonen van een voedselallergie als precipiterende factor is aan welbepaalde criteria onderworpen. De klachten moeten na inname van de verantwoordelijke of verdachte substanties optreden en er dienen objectieveerbare letsels te zijn na contact. Vooral in de jaren zeventig van de vorige eeuw werd de correlatie tussen voeding en EGE naar voren gebracht.

De term eosinofiele gastro-enteritis dekt niet het volledige spectrum van de aandoening, want ieder niveau van de gastro-intestinale tractus kan aangetast zijn, ook de slokdarm tot en met het rectum. De talrijke termen gebruikt in de literatuur om deze aandoening te omschrijven maakt dat vele klinici niet of weinig ermee vertrouwd zijn (7). De meer globale term primaire „eosinophilic gastrointestinal disorders” (EGID) werd gesuggereerd als meer overkoepelende benaming (4, 9-12).

De entiteit eosinofiele oesofagitis, die in 1978 voor het eerst door Landres et al. werd beschreven, wordt soms als een aparte pathologie binnen het spectrum besproken (13-19), aanvankelijk vooral bij kinderen. Eosinofiele oesofagitis kenmerkt zich vooral door een hoge dysfagie, en bij endoscopisch onderzoek zijn er minimale of meestal zelfs geen macroscopische afwijkingen.

### Pathofysiologie: eosinofilie en de eosinofiele granulocyt

#### Differentiaaldiagnose

Bij vaststelling van een verhoogde perifere eosinofilie (zie tabel 1) moet in eerste instantie aan een allergische reactie (voornamelijk onmiddellijke hypersensitiviteitsreacties) en aan atopie, of aan een parasitose (voornamelijk weefselinvaderende parasieten: Strongyloidies, Trichinella, Schistosoma, Filaria, Toxocara, ...) gedacht worden (tabel 1) (20).

Er wordt een indeling gemaakt in niet-idiopathische eosinofilie enerzijds en het zeldzame idiopathisch hyper-eosinofiel syndroom (IHES) anderzijds. De eerste groep wordt verder ingedeeld in primaire klonale en secundaire recidieve niet-klonale afwijkingen. Primaire klonale afwijkingen met eosinofilie zijn aanwezig in ongeveer 1% van de eosinofiele syndromen (21). Deze klonale afwijkingen kunnen bij de eosinofiele granulocyten zelf aangetroffen worden, maar men onderscheidt ook de paraklonale eosinofilie waarbij cytokinen door een andere kloon gevormd worden. Een tweede groep wordt omschreven als secundaire (niet-klonale) eosinofilie met parasitaire infecties, medicijn-gerelateerde eosinofilie, alsook allergie als typische voorbeelden (tabel 1).

TABEL 1  
Eosinofilie (21-23)

- 
1. niet-idiopathisch
    - klonale (primaire): ten gevolge van verworven abnormaliteit van een hematopoëtische stamcel (HSC): eosinofielen kunnen, maar hoeven geen deel uit te maken van de kloon (in dit geval spreekt men van een paraklonale eosinofilie)
      - acute en chronische eosinofiele leukemie
      - chronische myeloïde leukemie
      - polycythemia vera
      - essentiële trombocytose
      - systeemmastocytosis
      - ...
    - reactieve, niet-klonale (secundaire): belangrijke rol van cytokinen
      - *niet-parasitaire infecties*: bacterieel, fungi (aspergillose), virus (herpes, hiv)
      - *parasitaire infecties*: toxocariasis, filariasis ...
      - *allergie*: astma, allergische rhinitis en rinoconjunctivitis ...
      - *respiratoire ziekten*: churg-strauss-vasculitis ...
      - *medicatie-gerelateerd*: carbamazepine, fenytoïne, fenobarbital, ranitidine, sulfonamides ...)
      - *maligne aandoeningen*: vastweefsel tumoren zoals gastro-intestinale tumoren (linitis plastica), borstkanker, renale tumoren, longcarcinomen, ... alsook hematologische aandoeningen zoals Hodgkin, non-hodgkinlymfoom, sézarysyndroom ...
      - *bindweefselziekten – reumatologische ziekten*: reumatoïde artritis, polyarteritis nodosa, Wegener granulomatosis, sclerodermie, systemische lupus erythematoses ...
      - *gastro-intestinale ziekten*: coeliakie, eosinofiele gastro-enteritis ...
      - *dermatologische pathologie*: atopische dermatitis, bulleus pemfigoïd, pemfigus, dermatitis herpetiformis ...
      - *endocrinologische pathologie*: bijnierschorsinsufficiëntie
  2. idiopathisch: idiopathisch hypereosinofiel syndroom (verschillende criteria, voor het eerst geformuleerd door Chusid in 1975)
    - a. persisterende eosinofilie  $> 1,5 \cdot 10^9/l$  (duur  $\geq 6$  maanden)
    - b. eindorgaanbeschadiging
    - c. geen duidelijke oorzaak van de eosinofilie (volgens de conventionele methoden)
- 

In de meeste gevallen van EGE is de exacte pathogenese niet te identificeren. Er zijn associaties met allergie, astma, allergische rinoconjunctivitis en atopische dermatitis beschreven. Gestegen IgE-waarden met positief RAST-resultaat voor verschillende voedings-antigenen kunnen aanwezig zijn. Al deze elementen suggereren een atopische constitutie (24-25). Een al dan niet IgE-gemedieerde allergisch-immunologische reactie wordt vooropgesteld waarin vooral een Th2-type-immunrespons een belangrijke rol zou hebben in de pathogenese van EGE (7).

Bij een voedingsallergie is het niet steeds eenvoudig om precies het verantwoordelijke antigeen te vinden, zeker als het om een chronische aandoening gaat (26). Bij chronische klachten kan inderdaad slechts bij ongeveer 30% van de patiënten een verantwoordelijk voedselallergeen aangeduid worden. Daarenboven verbeteren niet alle patiënten met een eliminatiedieet (6). Een fundamentele rol wordt toebedeeld aan een verstoorde epitheliale integriteit. Voedselantigenen en infectieuze factoren zouden zo gemakkelijker inflammatoire reacties kunnen uitlokken.

#### Pathofysiologie van de eosinofiele granulocyt

Sinds de ontdekking van de eosinofiele granulocyt in 1879 door Paul Ehrlich, is men nog steeds verwonderd over de mogelijke rol van deze cel in talrijke normale en abnormale fysiologische responsen (11, 21, 27). De interesse voor deze intrigerende cel is het laatste decennium exponentieel toegenomen.

Eosinofiele polynucleairen vormen een minderheid (1-3%) binnen de groep van de perifere leukocyten (20).

Voor iedere eosinofiele granulocyt in het bloed bevinden er zich 100-200 in de weefsels (28). De eosinofiele polynucleairen worden voornamelijk in de huid en de mucosae van de gastro-intestinale, de urogenitale en de respiratoire tractus teruggevonden (28). Het principe van „homing” speelt hierbij een rol via onder andere het  $\alpha 4\beta 7$ -integrine (9, 27, 29). Ze vormen een belangrijke verdediging tegen invasie vanuit de externe omgeving (mucosale immunresponsen). Vaak wordt een stijging van het aantal eosinofiele cellen gezien bij processen waarbij immuuncomplexen gegenereerd worden. Eosinofiele granulocyten spelen een belangrijke rol in de fagocytose van deze immuuncomplexen.

Voor de productie, maturatie en overleving van eosinofiele granulocyten zijn verschillende cytokinen en groeifactoren belangrijk, zoals interleukinen (IL2, -3, -5 en -13) en de granulocyt-macrophage-koloniestimulerende factor (GM-CSF). IL-5 is de meest eosinofielspecifieke cytokine en wordt ook aangezien als de meest belangrijke cytokine verantwoordelijk voor eosinofilie.

Eotaxine heeft een sleutelrol in de weefselspecifieke accumulatie (eotaxine als „recruitment factor”) van eosinofielen in de GIT en zou ook een rol spelen in de „homing” van eosinofielen (10, 25, 28-30). Eotaxine bindt zich aan specifieke receptoren, zoals CCR3. Dit biedt nieuwe aanknopingspunten voor de ontwikkeling van meer specifieke behandelingen (11). Eosinofiele granulocyten hebben verschillende soorten cytoplasmatische granuli die eosinofiel-specifieke proteïnen bevatten (tabel 2).

Na activatie van eosinofiele granulocyten kan degranulatie optreden, waarbij (cytotoxische – kationische) proteïnen vrijkomen, die een belangrijke rol spelen in

TABEL 2  
Soorten eosinofiele granulli (28)

1. *specifieke (eosinofiele) granuli*: met elektronendense krystalloïde kern („major basic protein” (MBP): > 50% van de eosinofiele proteïnen) en een „non-core-matrix” („eosinophilic cationic protein” (ECP), „eosinophil-derived neurotoxin” (EDN), „eosinophil peroxidase” (EPO))
2. *primaire granuli*: zonder krystalloïde kern (met proteïne dat charcot-leyden-kristallen vormt met een hexagonale en bipyramidale structuur, terug te vinden in sputum, feces en weefsels; aantoonbaar door middel van fluorescentiemicroscopie)
3. *kleine granuli* met arylsulfatase en andere enzymen
4. *microgranuli* met tubulovesiculaire structuren

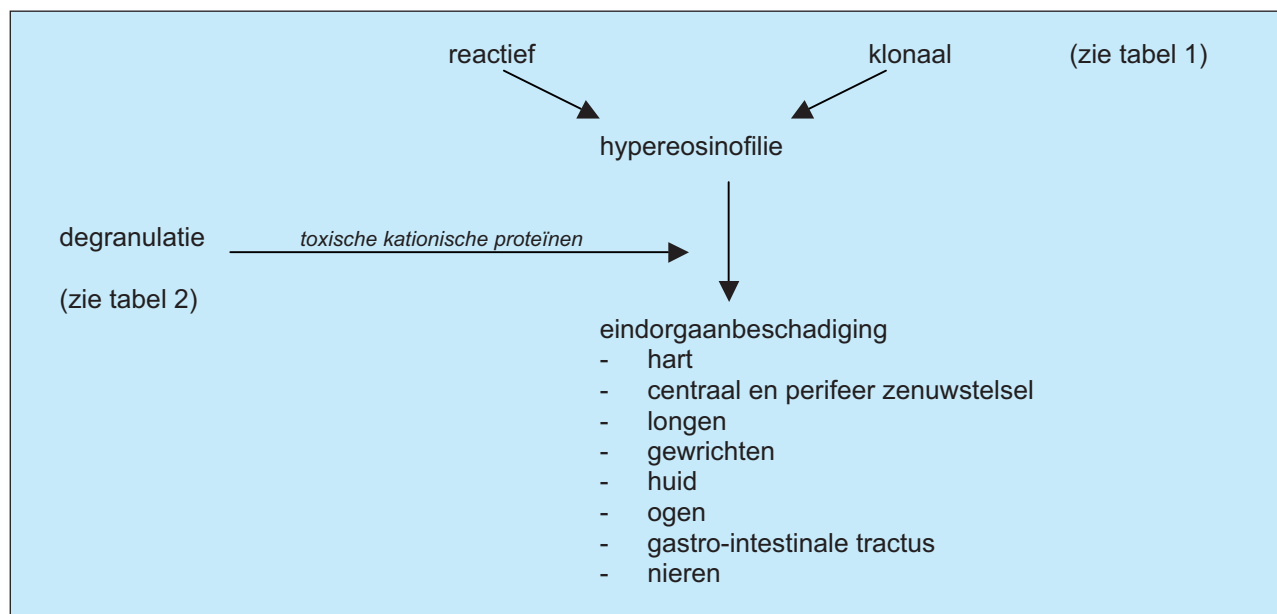


Fig. 1: Eindorgaanbeschadiging bij persisterende eosinofilie.

TABEL 3  
Symptomatologie volgens het type van eosinofiele infiltratie.

1. *mucosaal type*: abdominale pijn (eventueel met een koliekachtig karakter), braken en nausea, gewichtsverlies ten gevolge van malabsorptie en protein-losing enteropathy, GI-bloeding en eventueel (ferri)prievle anemie
2. *musculair type*: abdominale pijn, braken en nausea ten gevolge van (sub)obstructie – dysmotiliteit
3. *(sub)serosaal type*: eosinofiele ascites, perforatie

de weefselbeschadiging. Hierbij kunnen verschillende organen aangetast worden (fig. 1) (3, 33).

### Kliniek

De symptomatologie van een EGE is afhankelijk van de lokalisatie van de aantasting en de diepte van eosinofiele infiltratie (tabel 3). De indeling volgens Klein uit 1970 wordt vaak gehanteerd: naargelang van het niveau van histopathologisch identificeerbare eosinofiele infiltratie wordt een mucosaal, een musculair en een serosaal type onderscheiden (5). Het mucosale type komt het meest

voor (in 60% van de patiënten) en vertoont een grotere associatie met atopie en voedselallergie (3, 27).

Het betreft vaak een niet-specifiek klachtenpatroon met grote variabiliteit qua presentatie (2).

Meestal (in ongeveer 50%) is er abdominale pijn, dyspepsie, nausea en braken of diarree. Soms is de kliniek suggestief voor een acuut abdomen of zelfs darm-obstructie (8). In zeldzame gevallen worden perifere oedemen gezien ten gevolge van ernstige malabsorptie en hypoalbuminemie.

In tabel 4 wordt een korte vergelijking geschetst van verschillende studies over EGE, waarbij enkele van de besproken karakteristieken aan bod komen.

TABEL 4

*Patiëntenkenmerken betreffende eosinofiele gastro-enteritis in verschillende studies.*

aantal patiënten	gemiddelde leeftijd	perifere eosinofilie %	allergie %	subtype			kliniek			ref.
				mucosaal %	musculair %	serosaal %	abd.pijn %	braken %	diarree %	
8	36,9 jr	100	50	25	37,5	37,5	100	62,5	62,5	1
40	volw. <sup>1</sup>	77,5	50	57,5	30	12,5	72	42	50	4
220	volw. <sup>1</sup>	79	52	?	?	?	77	48	42	7
15	38,4 jr.	80	33,3	46,7	13,3	40	80	60	73,3	8
17	kinderen <sup>1</sup>	70	?	24	59	6	35	53	1	34

<sup>1</sup> niet nader gespecificeerd in de desbetreffende artikels, ? : niet beschikbaar, volw. = volwassenen

TABEL 5

*Differentiaaldiagnose bij perifere eosinofilie met gastro-intestinale symptomen (2, 3, 27)*

- intestinale parasitose (*Ancylostoma*, *Ascaris*, *Strongyloides*, *Toxocara*, *Schistosoma* ...)
- maligne aandoeningen (lymfoom van de gastro-intestinale tractus, carcinoom van de maag, colon, long ...)
- ziekte van Crohn, zeldzaam colitis ulcerosa
- coeliakie
- eosinofiele gastro-enteritis
- reacties op medicamenten: acetylsalicylzuur, sulfonamide, penicillines, ...
- vasculitis: polyarteritis nodosa, churg-strauß-syndroom
- idiopathisch hypereosinofiel syndroom: multi-orgaanaantasting
- langerhanscel-histiocytose
- systeemmastocytose

EGE is meestal een chronische aandoening met exacerbaties (bij een derde van de patiënten) en remissies. Sporadisch zijn er ook ernstige opstoten. Bij een derde van de patiënten gaat het om een zelfbeperkende ziekte, die minder dan een maand duurt (3). Chronisch-recurrente ziekte komt meer voor bij volwassenen dan bij kinderen.

Gewichtsverlies en cachexie kunnen door ernstige „protein-losing enteropathy” problematisch worden en totale parenterale nutritie noodzakelijk én levensreddend maken (2). Een enkele keer treden levensbedreigende (darm)perforaties op. In tegenstelling tot wat vaak gedacht wordt, zou er geen verhoogd risico op gastro-intestinale maligne aandoeningen voorkomen zijn (1, 7).

## Diagnose

De diagnose van EGE is niet steeds eenvoudig te stellen. Soms worden de klachten bij een eerste evaluatie als functioneel bestempeld en wordt een adequate therapie (zoals met corticoiden) pas laatst ingesteld.

In tabel 5 wordt een lijst weergegeven van ziektes die gepaard kunnen gaan met een verhoogde perifere eosinofilie en waarbij de nadruk ligt op geassocieerde gastro-intestinale symptomatologie (in tegenstelling tot tabel 1 die eosinofilie in het algemeen bespreekt). Het is dan

ook belangrijk dit voor ogen te houden in het bepalen van de verdere diagnostiek.

## Laboratoriumdiagnose

Bloedonderzoek kan een perifere eosinofilie (al dan niet met leukocytose) aantonen bij twee derde van de patiënten. Bij ongeveer de helft van de patiënten kan ook een gestegen IgE gevonden worden. De perifere eosinofilie is het hoogst bij het subserosale type (1, 3-4). In de literatuur maakt men een onderscheid tussen een milde ( $< 1,5 \cdot 10^9/l$ ), een matige ( $1,5-5 \cdot 10^9/l$ ) en ernstige ( $> 5 \cdot 10^9/l$ ) eosinofilie (21). Er is een circadianse variatie waarbij het aantal eosinofiele granulocyten 's morgens hoger is.

Daarenboven kunnen hypoalbuminemie, (ferriprive) anemie en tekenen van malabsorptie (protrombinetijd, gedaald serumijzer, gestegen vetexcretie) aanwezig zijn. Met stoelgangsonderzoek kan een onderliggende parasitose bevestigd worden. Ook kan men occult bloed, steatorree of eventueel zelfs charcot-leyden-kristallen aantonen (tabel 2).

Allergietesten (huidtesten en/of RAST) kunnen een overgevoeligheid voor een specifiek allergeen objectiveren.

## Medische beeldvorming

Met bariumcontraststudies kunnen in de gastro-intestinale tractus ulceraties, vernauwingen van het lumen (stenosen en stricturen), verdikte mucosale plooien ten gevolge van oedeem (eventueel een zaagtandmucosa), nodulaire letsels en spasmen teruggevonden worden. Verdikte mucosale plooien worden vaak gezien bij EGE, maar deze zijn atypisch en komen ook bij verschillende andere aandoeningen voor (8, 33). Soms vindt men bij eosinofiele oesofagitis een ringvormige vernauwing in de slokdarm die lijkt op achalasie (3). In de maag kunnen forse ulceraties, pseudopoliepen en zelfs een „gastric outlet obstruction” aangetrokken worden.

Met echografie – een vlug uitvoerbaar, goedkoop en niet-invasief onderzoek – beoordeelt men de (diffuse en niet-specifieke) infiltratie in de darmwand, kan men ascites vaststellen of het klinisch antwoord op de ingestelde therapie nagaan (1, 24). Ook in geval van niet-mucosale EGE zonder perifere eosinofilie is dit een handig diagnostisch instrument (8).



Computertomografisch onderzoek kan een verdikking van de darmwand, mesenteriele ontstekking en lymfadenopathie, alsook eventueel ascites objectiveren.

#### *Endoscopie met biopsiëring*

Er werden reeds verschillende patiëntencasussen beschreven waarin een diagnose van EGE pas laattijdig werd gesteld, omdat in eerste instantie geen bipten genomen werden (4, 35-36). Bij een patiënt met persisterende dyspepsie en onvoldoende respons op een ingestelde behandeling met bijvoorbeeld protonpompremmers en gastroprokinetica, is een endoscopie met biopsie absoluut noodzakelijk, zeker indien geassocieerd met een perifere eosinofilie.

Het macroscopisch beeld bij endoscopie varieert van volledig normaal tot erythemateuze-oedemateuze zones met hyperemie, brokkelige mucosa, erosies, ulceraties en nodulaire letsels van de mucosa.

Gezien het focale karakter (2, 33, 37), is het aangegeven meerdere (minstens 6) willekeurige bipten te nemen, zowel van normaal als abnormaal uitziende mucosa (3, 9). Als musculaire of (sub)serosale aantasting vermoed wordt, zal eerder een transmurale biopsie via laparoscopische weg verkozen worden (1). Deze invasieve procedure kan slechts vermeden worden als zowel de kliniek, de laboratoriumuitslagen en de beeldvorming EGE als meest plausibele diagnose naar voren schuiven (3).

Bij blijvende diagnostische onzekerheid, verwikkelingen met perforatie of jejunale en ileale pathologie die moeilijker endoscopisch in te schatten is, wordt uiteraard een diagnostische laparoscopie of laparotomie verricht. Een histopathologische bevestiging betekent immers een belangrijk element voor de definitieve diagnostiek en behandeling van een EGE (3, 33). Het beeld varieert van hyperemie tot beelden die een peritoneale carcinoom imiteren (3).

#### *Pathologisch-anatomisch onderzoek*

Endoscopische biptname is de standaardtechniek voor de diagnose waarmee een zekere graad van weefseosinofilie kan vastgesteld worden (1). De afkapwaarde voor hypereosinofilie bedraagt 20 eosinofielen per „high power field” (HPF) (33, 37). Eosinofiele granulocyten komen normaal voor in de lamina propria van de mucosa, maar niet in de submucosa, de tunica muscularis of serosa. In geval van EGE is er een eosinofiele infiltratie mogelijk tot op een welbepaald niveau (cf. classificatie volgens Klein (5)).

Soms bestaat er een discrepantie tussen enerzijds het terugvinden van een bepaald aantal eosinofiele granulocyten en anderzijds de mate van eosinofiele degranulatie (extracellulaire „major basic protein (MBP)-depositie aantoonbaar via indirecte immunofluorescentie) (37). Daarom moeten zo veel mogelijk zowel de eosinofiele infiltratie op zich als de eosinofiele degranulatie beoordeeld worden. Eosinofiele degranulatie kan als merker van EGE gebruikt worden: er is immers een correlatie tussen de hoeveelheid gedegranuleerde eosinofielen en de ernst van de EGE (17, 37).

## **Behandeling**

*Systemische corticosteroiden* (20-40 mg prednison/d) geven de beste resultaten, vooral bij een subserosaal type van EGE (3, 12). Meestal wordt snel een belangrijke verbetering vastgesteld, ook endoscopisch. Parasitosen (voornamelijk strongyloidiasis) dienen uitgesloten te worden, aangezien het gevaar bestaat van het optreden van een parasitaire disseminatie.

Corticosteroiden induceren apoptosis en verhinderen de eosinofiele productie van cytokinen door onderdrukking van de transcriptie van de genen verantwoordelijk voor deze inflammatoire mediators. Het is histopathologisch bewezen dat de hoeveelheid eosinofiele granulocyten ter hoogte van de gastro-intestinale tractus afneemt. Bij herstel zorgt een opnieuw opstarten van steroïden meestal voor een remissie van de ziekte. Er bestaat nog controverse over de exacte duur van de behandeling met corticosteroiden gezien de neveneffecten ten gevolge van een langdurige behandeling met steroïden. De keuze voor corticosteroiden met een groot „first-pass effect” in de lever zoals enteric-coated budesonide zou de systemische effecten tot een minimum kunnen beperken (1, 38).

Een *dieet* blijkt in sommige gevallen ook een gunstig effect te hebben. Met een eliminatiedieet wordt vooral bij kinderen en bij bewezen voedselallergie een betere respons gezien. Het dieet is voedselspecifiek als een allergietest positief blijkt te zijn voor één bepaald voedselantigen en oligo-antigenisch indien het vermoeden bestaat van meerdere verantwoordelijke voedselantigenen (1-2, 7). Het is belangrijk het dieet minstens 1 tot 6 weken aan te houden (26). Als het eliminatiedieet succesvol blijkt, wordt meestal een challenge-test uitgevoerd ter verificatie. Anderzijds kan ook gestart worden met een elementair dieet, waarna systematisch een herintroductie van bepaalde voedingsstoffen volgt.

*Leukotrien-receptorantagonisten* zoals montelukast binden selectief en competitief aan leukotriën-receptoren en blokkeren zo de chemotaxis van eosinofielen en andere pro-inflammatoire mechanismen. Montelukast wordt in een dosis van 10-40 mg/d gebruikt. Bij een acute exacerbatie zonder respons op corticosteroiden kan ook natriumglycaatchromoglycaat (DSCG) gebruikt worden (39). Dit product verhindert de vrijzetting van mestcelmediatoren en verandert de mucosale permeabiliteit. De DSCG-dosis bedraagt 100-300 mg 4 x/d tot 3 x 800 mg/d. Probleem hierbij is dat dit medicijn in België enkel commercieel beschikbaar is in een kleine dosis van 20 mg per pil en op magistrale wijze vervaardigd dient te worden. DSCG en montelukast hebben een steroïdsparend effect (8, 30).

*Ketotifen* (een H<sub>1</sub>-antihistaminicum en remmer van de secretie van mestcelmediatoren) schijnt efficiënt te zijn (2-4 mg/d) (1, 25).

Wat de medicamenteuze behandeling van EGE betreft, is er een grote nood aan prospectieve studies (40). Momenteel is de behandeling in hoofdzaak gebaseerd op casuïstiek en enkele kleine studies met retrospectieve

gegevens: onder andere wat *azathioprine* betreft (41, 42). Maar de boeiende evolutie op het gebied van kennis van eosinofilie en pathofysiologische mechanismen is beloftevol met het oog op de ontwikkeling van adequate en meer ziektespecifieke behandelingen. *Suplatastosilaat* is een meer recente Th2-cytokineremmer van IL-4 en IL-5, en waarmee er wat meer ervaring is in de behandeling van astma (1, 43). De selectieve effecten van IL-5 op eosinofiele granulocyten maken dit het ideale doelwit voor de ontwikkeling van (nieuwere) farmaca (44). Zo zouden *monoklonale antistoffen tegen IL-5 (mepolizumab)* een goed effect kunnen hebben (12). Studies naar *blokkers van eotaxine en/of de eotaxinereceptor (CCR3)* lijken ook veelbelovend (9, 11, 29, 31).

Als een ernstige refractaire ziekte met therapiereistente stenosen, obstructieve verwikkelingen en perforaties optreedt, dient uiteraard voor een *chirurgische benadering* van de aangetaste zone geopteerd te worden (8).

## Besluit

Eosinofiele gastro-enteritis (EGE) is zeldzaam maar kan heel wat schade berokkenen bij laattijdige diagnose en behandeling.

Het is niet onbelangrijk om EGE in een differentiaaldagnostische lijst te plaatsen als men geconfronteerd wordt met onverklaarde, persisterende of recidiverende gastro-intestinale symptomen. Perifere eosinofilie kan een eerste aanwijzing zijn, maar is niet noodzakelijk aanwezig. Een endoscopische biopsie verdient een centrale rol in de diagnose een centrale rol.

Corticoïden en dieet blijven de belangrijkste pijlers in de behandeling. Er bestaat een nood aan gerandomiseerde gecontroleerde studies, in het bijzonder voor wat de medicamenteuze behandeling van EGE betreft.

## Mededeling

Geen belangenconflict en geen financiële ondersteuning gemeld.

### Abstract

#### Differential diagnosis of eosinophilic gastro-enteritis during persisting gastro-intestinal symptoms: case reports and literature survey.

Eosinophilic gastroenteritis is uncommon. The eosinophilic granulocyte is the central actor. Activation results in degranulation of eosinophilic granules and tissue damage. An association with food allergies and atopy is presumed.

The clinical presentation is a variable. Persisting gastrointestinal complaints necessitate taking biopsies which ultimately reveal tissue eosinophilia as the most prominent and diagnostic characteristic.

Therapy with corticoids can lead to an overt response in most cases.

The importance to confirm or rule out an underlying EGE in cases of persisting gastrointestinal symptomatology is emphasized.

## Literatuur

1. KHAN S, ORENSTEIN SR. Eosinophilic gastroenteritis: epidemiology, diagnosis and management. *Paediatr Drugs* 2002; 4: 563-570.
2. SHANAKEN F. Gastrointestinal manifestation of immunological disease. In: Yamada T, Alpers DH, Kaplowitz N, Laine L, Cuyang C, Powell DW, Textbook of gastroenterology. Philadelphia: Lippincott-Williams & Wilkins, 2003.
3. TALLEY NJ. Eosinophilic gastroenteritis. In: Feldman M, Friedman LS, Sleisenger MH, Gastrointestinal and Liver Disease. Pathophysiology, diagnosis and management. Philadelphia: WB Saunders Company, 2002: 1972-1981.
4. TALLEY NJ, SHORTER RG, PHILLIPS SF, ZINSMEISTER AR. Eosinophilic gastroenteritis: a clinicopathological study of patients with disease of the mucosa, muscular layer and subserosal tissues. *Gut* 1990; 31: 54-58.
5. KLEIN NC, HARGROVE RL, SLEISENGER MH, JEFFRIES GH. Eosinophilic gastroenteritis. *Medicine (Baltimore)* 1970; 49: 299-319.
6. BLACKSHAW AJ, LEVISON DA. Eosinophilic infiltrates of the gastrointestinal tract. *J Clin Pathol* 1986; 39: 1-7.
7. NAYLOR AR. Eosinophilic gastroenteritis. *Scott Med J* 1990; 35: 163-165.
8. CHEN MJ, CHU SH, LIN SC, SHIH SC, WANG TE. Eosinophilic gastroenteritis: clinical experience with 15 patients. *World J Gastroenterol* 2003; 9: 2813-216.
9. ROTHENBERG ME. Eosinophilic gastrointestinal disorders (EGID). *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113: 11-28.
10. KHAN S. Eosinophilic gastroenteritis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2005; 19: 177-198.
11. LAMOUSÉ-SMITH ESN, FURUTA GT. Eosinophils in the gastrointestinal tract. *Curr Gastroenterol Rep* 2006; 8: 390-395.
12. KHAN S, ORENSTEIN SR. Eosinophilic gastroenteritis, in: Talley J. Eosinophilic and autoimmune gastrointestinal disease: new insights and new entities. *Gastroenterol Clin North Am*, 2008; 37: 333-348.
13. LANDRES RT, KUSTER GG, STRUM WB. Eosinophilic esophagitis in a patient with vigorous achalasia. *Gastroenterology* 197; 74: 1298-2009.
14. YAN BM, SHAFFER EA. Eosinophilic esophagitis: a newly established cause of dysphagia. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 2328-2334.
15. BLANCHARD C, WANG N, ROTHENBERG ME. Eosinophilic esophagitis: pathogenesis, genetics, and therapy. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 118: 1054-1059.
16. REMEDIOS M, CAMPBELL C, JONES DM, KERLIN P. Eosinophilic esophagitis in adults: clinical, endoscopic, histologic findings, and response to treatment with fluticasone propionate. *Gastrointest Endosc* 2006; 63: 3-12.
17. TRIANTAFILLIDIS JK, PARASI A, CHERAKAKIS P, SKLAVAINA M. Eosinophilic gastroenteritis: current aspects on etiology, pathogenesis, diagnosis and treatment. *Ann Gastroenterol* 2002; 15: 106-115.
18. FURUTA GT, LIACOURAS CA, COLLINS MH, et al. Eosinophilic esophagitis in children and adults: a systematic review and consensus recommendations for diagnosis and treatment. First International Gastrointestinal Eosinophil Research Symposium (FIGERS) Subcommittees. *Gastroenterology* 2007; 133: 1342-1363.
19. LIACOURAS CA, MARKOWITZ JE. Eosinophilic esophagitis: a subset of eosinophilic gastroenteritis. *Curr Gastroenterol Rep* 1999; 1: 253-258.
20. ROTHENBERG ME. Eosinophilia. *N Engl J Med* 1998; 338: 1592-1600.
21. BRITO-BABAPULLE F. The eosinophilias, including the idiopathic hypereosinophilic syndrome. *British J Haematol* 2003; 121: 203-223.

22. BRITO-BABAPULLE F. Clonal eosinophilic disorders and the hyper-eosinophilic syndrome. *Blood reviews* 1997; *11*: 129-145.
23. WELLER PF, BUBLEY GJ. The idiopathic hypereosinophilic syndrome. *Blood* 1994; *83*: 2759-2779.
24. ORLANDO G, CARTEI F, DE NEGRI F, et al. Eosinophilic gastroenteritis: possible role of sonography in diagnosis and follow-up. *Hepatogastroenterology* 1993; *40*: 41-43.
25. MELAMED I, FEANNY SJ, SHERMAN PM, ROIFMAN CM. Benefit of ketotifen in patients with eosinophilic gastroenteritis. *Am J Med* 1991; *90*: 310-314.
26. SICHERER SH. Food allergy. *The Lancet* 2002; *360*: 701-710.
27. ROTHENBERG ME, MISHRA A, BRANDT EB, HOGAN SP. Gastrointestinal eosinophils in health and disease. *Adv Immunol* 2001; *78*: 291-328.
28. WELLER PF. The immunobiology of eosinophils. *N Engl J Med* 1991; *324*: 1110-1118.
29. MISHRA A, HOGAN SP, LEE JJ, FOSTER PS, ROTHENBERG ME. Fundamental signals that regulate eosinophil homing to the gastrointestinal tract. *J Clin Invest* 1999; *103*: 1719-1727.
30. SCHWARTZ DA, PARDI DS, MURRAY JA. Use of montelukast as steroid-sparing agent for recurrent eosinophilic gastroenteritis. *Dig Dis Sci* 2001; *46*: 1787-1790.
31. HOGAN SP, ROTHENBERG ME. Review article: the eosinophil as a therapeutic target in gastrointestinal disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; *20*: 1231-1240.
32. STRAUMANN A, SIMON HU. The physiological and pathophysiological roles of eosinophils in the gastrointestinal tract. *Allergy* 2004; *59*: 15-25.
33. LEE CM, CHANGCHEN CS, CHEN PC, et al. Eosinophilic gastroenteritis: 10 years experience. *Am J Gastroenterol* 1993; *88*: 70-73.
34. WHITTINGTON PF, WHITTINGTON GL. Eosinophilic gastroenteropathy in childhood. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1988; *7*: 379-385.
35. CARPENTER HA, TALLEY NJ. Gastroscopy is incomplete without biopsy: clinical relevance in distinguishing gastropathy from gastritis. *Gastroenterology* 1995; *108*: 917-924.
36. PICKOVER LM. Gastric biopsies: a matter of routine? *Gastroenterology* 1995; *109*: 664-665.
37. TALLEY NJ, KEPHART GM, MCGOVERN TW, CARPENTER HA, GLEICH GJ. Deposition of eosinophil granule major basic protein in eosinophilic gastroenteritis and celiac disease. *Gastroenterology* 1992; *103*: 137-145.
38. TAN AC, KRUIJEL JW, NABER TH. Eosinophilic gastroenteritis treated with non-enteric-coated budesonide tablets. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001; *13*: 425-427.
39. DI GIOACCHINO M, PIZZICANNELLA G, FINI N, et al., Sodium cromoglycate in the treatment of eosinophilic gastroenteritis. *Allergy* 1990; *45*: 161-166.
40. DANESHJOO R, TALLEY N. Eosinophilic gastroenteritis. *Curr Gastroenterol Rep* 2002; *4*: 366-372.
41. COPELAND BH, ARAMIDE OO, WEHBE SA, FITZGERALS SM, KRISHNASWAMG G. Eosinophilia in a patient with cyclical vomiting: a case report. *Clin Mol Allergy* 2004; *2*: 7.
42. NETZER P, GSCHOSSMANN JM, STRAUMANN A, SEDENSKY A, WEIMANN R, SCHOEPPER AM. Corticosteroid-dependent eosinophilic oesophagitis: azathioprine and 6-mercaptopurine can induce and maintain long-term remission. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2007; *19*: 865-869.
43. SHIRAI T, HASHIMOTO D, SUZUKI K, et al., Successful treatment of eosinophilic gastroenteritis with suplatast tosilate. *J Allergy Clin Immunol* 2001; *107*: 924-925.
44. SIMON D, BRAATHEN LR, SIMON HU. Anti-interleukin-5 antibody therapy in eosinophilic diseases. *Pathobiology* 2005; *72*: 287-292.